

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-218652

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)9月12日

C 07 C 129/12
A 61 K 31/235

ACL

B-6785-4H

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 新規グアニジノメチル安息香酸誘導体およびこれを含有する消化性
潰瘍治療剤

⑮ 特 願 昭62-53767

⑯ 出 願 昭62(1987)3月9日

⑰ 発 明 者	今 井	英 治	岐阜県高山市西之一色町3丁目551番地
⑰ 発 明 者	柴 田	正 秀	岐阜県吉城郡国府町広額町936番地
⑰ 発 明 者	中 典	省 三	岐阜県高山市西之一色町3丁目551番地
⑰ 発 明 者	佐 久 間	和 彦	岐阜県高山市西之一色町3丁目551番地
⑰ 発 明 者	加 藤	豊 也	岐阜県高山市西之一色町3丁目551番地
⑰ 出 願 人	大洋薬品工業株式会社		岐阜県高山市西之一色町2丁目181番地
⑰ 代 理 人	弁理士 有賀 三幸		外2名

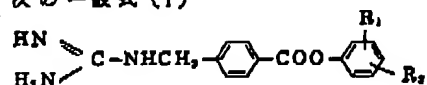
明 細 書

1. 発明の名称

新規グアニジノメチル安息香酸誘導体およびこ
れを含有する消化性潰瘍治療剤

2. 特許請求の範囲

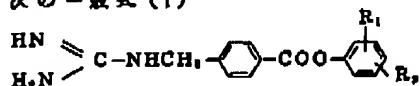
1. 次の一般式(I)



(式中、R₁は水素原子、ハロゲン原子、直鎖も
しくは分岐鎖の低級アルキル基、ホルミル基ま
たはエステル残基を有していてもよいカルボキ
シル基を、R₂は水素原子または低級アルコキシ
基を示す)

で表わされるグアニジノメチル安息香酸誘導体
またはその酸付加塩。

2. 次の一般式(I)



(式中、R₁は水素原子、ハロゲン原子、直鎖も
しくは分岐鎖の低級アルキル基、ホルミル基ま

たはエステル残基を有していてもよいカルボキ
シル基を、R₂は水素原子または低級アルコキシ
基を示す)

で表わされるグアニジノメチル安息香酸誘導体
またはその酸付加塩を含有する消化性潰瘍治療
剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規グアニジノメチル安息香酸誘導体
及びこれを含有する消化性潰瘍治療剤に関する。

〔従来の技術〕

胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍は、一般
に胃酸に代表される攻撃因子と胃粘膜の防御因子
のバランスがくずれ、防御因子よりも攻撃因子が
強くなった場合に発生すると考えられている。従
つて、多くの消化性潰瘍治療剤は攻撃因子の抑制、
例えば胃酸の分泌を抑制することによつて効果を
発揮するものと、防御因子の増強、例えば胃粘膜
を保護することによつて効果を発揮するものと分
けられる。ところで近年攻撃因子抑制型の消化性

特開昭63-218652(2)

潰瘍治療剤は再発率が高いこと、副作用が多いことなどの問題から防御因子増強型の消化性潰瘍治療剤が見直されている。

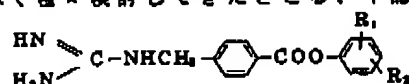
一方、攻撃因子と防御因子両者に作用するものとしてグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸エステル類が報告されている(特開昭57-75920号、同57-75922号)。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながらこれらの化合物は、抗プラスミン剤として汎用されているトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸を原料としているため、これに基づく副作用が懸念される。

(問題点を解決するための手段)

そこで本発明者らは、副作用が少なく、かつ優れた消化性潰瘍治療作用を有する化合物を見出すべく種々検討してきたところ、下記一般式(I)

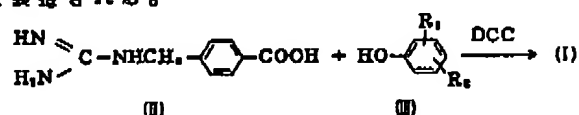


(式中、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基、ホルミル基または

エステル基を有していてもよいカルボキシ基を、 R_2 は水素原子または低級アルコキシ基を示す)で表わされるグアニジノメチル安息香酸誘導体またはその鹽付加塩が強力な潰瘍抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は上記一般式(I)で表わされるグアニジノメチル安息香酸誘導体又はその鹽付加塩、およびこれを含む消化性潰瘍治療剤を提供するものである。

本発明化合物(I)は、例えば次の反応式に従って製造される。



(式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ)

すなわち、4-グアニジノメチル安息香酸(II)とフェノール類(III)をシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の縮合剤の存在下に反応させて、本発明化合物(I)を製造する。

原料化合物である4-グアニジノメチル安息香

酸(II)は、p-アミノメチル安息香酸をp-メチルイソチオ尿素などを用いてグアニジノ化することにより得られる。

フェノール類(III)の R_1 で示される直鎖もしくは低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基等が；エステル基を有していてもよいカルボキシ基としてはベンジルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェナシロキシカルボニル基、メチルベンジルオキシカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基等が好ましい。

反応は、ジメチルホルムアミド、ピリジン、トルエン、キシレン、ジクロルメタン、ジクロルエタン、クロロホルム等の溶媒中、室温〜140℃で30分〜24時間行うのが好適である。

本発明化合物(I)の鹽付加塩は常法により得られ、その例としては塩酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の有機酸塩が挙げられる。

次に詳しく得られた本発明化合物(I)またはその鹽付加塩の抗消化性潰瘍作用および急性毒性について検討した結果を示す。抗消化性潰瘍作用については、エタノールによつて誘発される潰瘍に対する本発明化合物の抑制作用を検討した。

<試験方法>

(1) 体重150〜200gのウイスター系雄性ラット(7週令、1群8匹)を24時間絶食後、0.8%メチルセルロース水溶液に溶解あるいは懸濁した被験化合物を経口投与し、次いで30分後にエタノール(99.5%)1mlを経口投与した。1時間後、ラットをエーテル致死させて胃を摘出し、これに2%ホルマリン水溶液10mlを注入した後、2%ホルマリン水溶液に15分間浸漬した。その後、胃を大腸に絡めて切開し、腸胃部に発生した潰瘍の長径(mm)を測定して1匹あたりの総和を潰瘍係数とし、下式により潰瘍抑制率を算出した。なお、致死10分前に0.5%エパンスブルー生理食塩水溶液1mlを腹腔内投与した。

特開昭63-218652(3)

$$\text{潰瘍抑制率(\%)} = (1 - m/\delta) \times 100$$

(m :被験化合物投与群の潰瘍係数、 δ :薬物無投与群の潰瘍係数)

(2) 急性毒性試験は、マウスを用い、経口投与により行なつた。

<試験結果>

結果を図-1に示す。

表 - 1

被験化合物	投与量 (mg/kg)	潰瘍抑制率 (%)	LD ₅₀ (mg/kg)
化合物 1	100	92.6	>2,000
2	1	80.0	1
3	1	68.8	1
4	1	85.9	1
5	1	92.3	1
6	1	71.8	1
7	1	63.3	1,700
8	1	86.9	>2,000
9	1	81.6	1
10	1	90.2	1

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

参考例 1

2N NaOH 100 ml に氷冷下で α -メチルイソナゾール素 17.7 g を溶解し、ここへ室温撹拌下に p -アミノメチル安息香酸 10 g の熱水溶液 50 ml を滴下した。滴下終了後、室温にて一昼夜放置し、析出する結晶をろ取し水洗、乾燥後、1N HCl 99 ml に加温溶解した。不溶物をろ別し、ろ液より減圧下ろ液留去し、残渣をメタノール-水 (1:1 v/v) より再結晶して無色針状晶として、4-グアニジノメチル安息香酸塩酸塩 8.9 g (収率 46%) を得た。

融点 242-244℃

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 1705, 1680

参考例 2

アセチルサリチル酸 9.0 g、 α -ブロモアセトフェノン 9.95 g 及びフッ化カリウム 5.8 g をジメチルホルムアミド (DMF) 25 ml に懸濁し、70℃にて2.5時間加温撹拌した。反応終了後、放冷し水を加え析出する結晶をろ取し、EtOH より

表中、化合物 1~10 は、後記実施例 1~10 にて得られたものである。

本発明化合物(1)を含有する消化性潰瘍治療剤は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口投与用製剤または静脈内投与用製剤とすることができる。経口投与用製剤を製造するにあつては、本発明化合物の他、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、着色剤、香料、甘味料等を添加することができる。

本発明の消化性潰瘍治療剤の投与量は、年齢、体重、症状等によつて異なるが、通常成人1日当り、本発明化合物(1)として50~1,500 mg、特に100~1,000 mg が好ましい。

(発明の効果)

本発明化合物は優れた抗消化性潰瘍作用を有し、これを含有する消化性潰瘍治療剤は、治療効果が高く、かつ副作用が少ない医薬として有用である。
(実施例)

再結晶して無色針状晶としてサリチル酸フェニルエステル〔実施例9の原料化合物〕8.9 g を得た。

融点 107~108℃

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1695, 1670, 1605, 1595

実施例 1

サリチル酸ナトリウム 13.1 g、塩化ベンジル 19.5 g をジメチルホルムアミド (DMF) 100 ml に溶解し、100℃にて12時間加温撹拌することにより製したベンジルサリチル酸 (b.p. 152℃/0.1 mmHg) の 6.84 g と 4-グアニジノメチル安息香酸塩酸塩 6.88 g を DMF とピリジンの混合液 (80 ml と 100 ml) に溶解した。これにジシクロヘキシルカルボジイミド (D.C.C.) 6.88 g を加え、50℃にて6時間撹拌した。反応終了後、析出した不溶物をろ別し、ろ液をろ液留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (CHCl₃:MeOH=9:1 v/v) にて精製し、無晶形の粉末として、 O -ベンジルサリチル-4-グアニジノメチルベンゾエート塩酸塩 (化合物 1)

特開昭63-218652(4)

10.5g(収率53%)を得た。

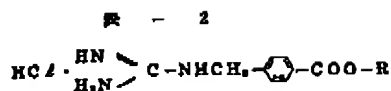
実施例2～10

実施例1と同様にして表-2の化合物を得た。

なお、この表中には実施例1で得た化合物1も併せて記載した。

表-2中のIRの欄には、グアニジノ基およびエステルの特性吸収のみを示した。

以下余白



化合物番号	R	収率(%)	融点(℃)	IR(KBr)cm ⁻¹
1		53	amorphous	3350, 1720, 1740
2		62	103-105	3320, 1735
3		59	159-162	3320, 1725
4		62	amorphous	3320, 1720
5		66	78-80	3340, 1730
6		68	197-198	3350, 1725
7		42	amorphous	3320, 1730
8		50	amorphous	3400, 1735
9		75	amorphous	3350, 1700, 1735
10		69	amorphous	3340, 1720, 1740

特開昭63-218652(5)

実施例 11

下記組成(1カプセル中)のカプセル剤を製造した。

0-ベンジルサリチル-4-グアニジノメチル ベンゾエート塩酸塩	50mg
乳糖	50mg
結晶セルロース	75mg
コーンスターチ	適量
ステアリン酸マグネシウム	2mg
全量	200mg

以上

出願人 大祥薬品工業株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫

Extract of the Japanese patent (#JP 63218652) concerning biological study contents**(English translation)*****Page 1, Section 3: Detailed description of the invention***

Peptic ulcer refers to gastric and duodenal ulcers which were generally caused by gastric mucosa attacking factors, such as gastric acid. When protective factors are weak, attacking factors will prevail. The conventional treatment of peptic ulcer involves in inhibition of the attacking factors (*i.e.*, suppressing gastric acid secretion) and enhancing the protective factors which lead to protection of the gastric mucosa. However, the effect of inhibition of the attacking factors alone was found in recent years to be insufficient in the treatment because reoccurrence rate and side-effects are too high.

Page 2:

There is a report indicating that combination therapy such as inhibition of attacking factors and enhancing protective factors may lead to better efficacy in treating peptic ulcer (JP#57-75920, same as JP#57-75922).

This patent concerns the invention of a compound that has fewer side-effects and better therapeutic outcome in treating peptic ulcer. The biological experiments include acute toxicology study and anti-peptic ulcer efficacy evaluation in rats.

Experimental methods

(1) Male Wister rats weighing 150-200 grams (7-week old) were divided into 8 groups (experimental and control). Following 24 hours fasting, 0.3% Methylcellulose suspension with or without the testing compound was given orally followed by 1.0 ml of 99.5% ethanol *p.o.* 30 minutes later. The animals were rested for 1 hour and then killed in an ether container. The stomach was obtained and injected with 10 ml of formalin, followed by immersion with 2% formalin for 15 minutes. The stomach was cut open and the ulcer size (mm) measured by gross eyes. Ten minutes prior to killing the rats, 0.5% Even's Blue in 1.0 ml of saline was injected into the rat via tail vein. The occurrence of stomach ulcer was compared between treatment groups and the control group to calculate the inhibition rate (index):

Page 3:

Inhibition of ulcer (%) = $(1 - m/l) \times 100$

(m: the index between testing compound and ulcer occurrence; l: the index between control group and ulcer occurrence)

(2) Acute toxicology study

Mice were given the testing compound orally at doses described in Table 1 below.

Results

Results are given in Table 1.

Table 1

Testing compound	Dose (mg/kg)	Ulcer inhibition rate (%)	LD ₅₀ (mg/kg)
1	100	92.6	> 2,000
2	100	80.0	> 2,000
3	100	68.8	> 2,000
4	100	85.9	> 2,000
5	100	92.3	> 2,000
6	100	71.8	> 2,000
7	100	63.3	1,700
8	100	86.9	>2,000
9	100	81.6	> 2,000
10	100	90.2	> 2,000

The effect of the invention

The invented compound showed a good anti-peptic ulcer effect in the animal model described above. This may lead to development of better efficacy and less toxic drugs in the treatment of human peptic ulcer.

Commonly accepted animal models to study peptic ulcer

1. Mouse model

We use the C57BL/6 mouse model. Normally, we inoculate the animals with 5×10^8 CFU of *H. Pylori* every other day for 3 times (6 days). Mice are allowed to develop peptic ulcer in the following 2 weeks. Treatment with testing drug(s) is given on a daily basis for another 2 weeks. Four weeks after the last dosing, mice are killed and the stomach examined for (1) biochemical analysis such as the level of urease (a marker for *H. Pylori* infection); (2) stomach tissue culture to check the presence of *H. Pylori*; and (3) pathological studies with Giemsa staining techniques to check ulcer under microscope. This experimental protocol takes about 62 days to complete. Other protocols may take a longer time, such as reported by D. H. Kim and colleagues [1].

2. Mongolian Gerbil model

This is a widely accepted model to study *H. pylori* induced peptic ulcer since the pathological process in this animal model is very similar to that of humans. There are different experimental protocols, but the common nature is that treatment period is rather long varying from 12 [2] to 52 weeks [3].

References

- [1] D. H. Kim, S. W. Kim, Y. J. Song, T. Y. Oh, S. U. Han, Y. B. Kim, H. J. Joo, Y. K. Cho, D. Y. Kim, S. W. Cho, M. W. Kim, J. H. Kim & K. B. Hahm (2003): Long-term evaluation of mice model infected with *Helicobacter pylori*: focus on gastric pathology including gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18(s 1):14.
- [2] Ohkusa T, Okayasu I, Miwa H, Ohtaka K, Endo S, Sato N. (2003): *Helicobacter pylori* infection induces duodenitis and superficial duodenal ulcer in Mongolian gerbils. *Gut* 52(6):797-803.
- [3] Tatsuo Ikeno, Hiroyoshi Ota, Atsushi Sugiyama, Kimitaka Ishida, Tsutomu Katsuyama, Robert M. Genta and Seiji Kawasaki (1999): *Helicobacter pylori*-induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia, and gastric ulcer in Mongolian Gerbils. *American Journal of Pathology* 154:951-960.